

FAT EMULSIFIER CONTAINING ACREASIN COMPOUNDS

Patent Number: JP6172205
Publication date: 1994-06-21
Inventor(s): MORIMOTO SHIGENORI
Applicant(s): ASAHI CHEM IND CO LTD
Requested Patent: ☐ JP6172205
Application Number: JP19920331870 19921211
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K37/02; A61K9/107; A61K9/127
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To provide a fat-emulsifying agent high in the therapeutic effect as an agent for preventing and treating *Pneumocystis carinii*, little in side reaction, capable of being administered in a high content of an active ingredient, and good in stability.

CONSTITUTION: The fat-emulsifying agent contains at least one of acreasin compounds of the formula (R1-CO- is long chain saturated or unsaturated fatty acid residue, organic acid residue which may contain a benzene ring, pyridine ring, O, S or N in the molecule; R2 is H, lower alkyl which may be branched, benzyl, amino-lower alkyl whose amino group may be replaced with a mono or di-lower alkyl; R3 is H, CONH2; R4 is H, OH) as an active ingredient, a phospholipid, a liquid triglyceride, and an aqueous medium. The fat-emulsifying agent preferably contains the active ingredient in a concentration of 0.001-50mg/ml, contains the liquid triglyceride, the phospholipid and the aqueous medium in an weight ratio of 1:0.01-1:2-100, and has an average particle diameter of 50-300nm.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-172205

(43) 公開日 平成6年(1994)6月21日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 37/02	A E B	8314-4C		
	A D Z			
9/107	E	7329-4C		
9/127	L	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平4-331870

(22) 出願日 平成4年(1992)12月11日

(71) 出願人 000000033

旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 守本 成紀

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭
化成工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 アクレアシン類含有脂肪乳剤

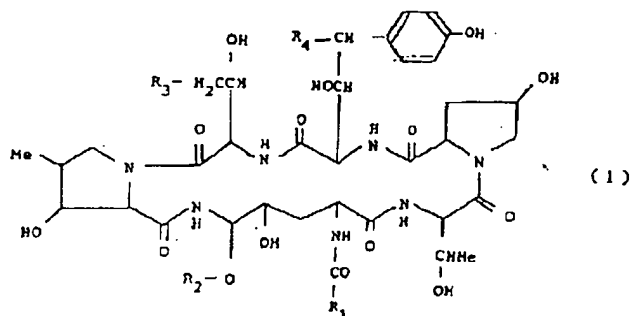
(57) 【要約】

【目的】 ニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防
及び治療剤として、治療効果が高く且つ副作用が少な
く、しかも有効成分を高含有量に投与することができる*

* 安定性の良好な製剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明は、一般式(1)

【化1】



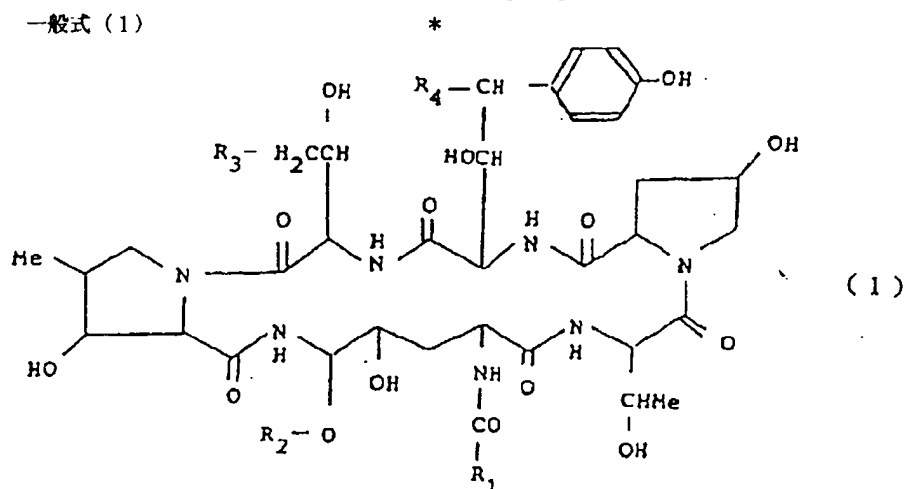
(式中、 R_1 -CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、 R_2 は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-

低級アルキル基を示し、 R_3 は水素原子または-CONH₂基を示し、 R_4 は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類からなる群より選ばれた少なくとも一種を有効成分、リン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体を含有することを特徴とするアクレアシン類含有脂肪乳剤製剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

*【化1】



(式中、R1 - CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、R2 は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ低級アルキル基を示し、R3 は水素原子または-CONH2基を示し、R4 は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類からなる群より選ばれた少なくとも一種を有効成分、リン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体を含有することを特徴とするアクレアシン類含有脂肪乳剤。

【請求項2】 脂肪乳剤において、有効成分が該乳剤にて0.001~50mg/mlであり、液体状トリグリセリドの1重量部に対してリン脂質が0.01~1重量部、水性媒体が2~100重量部である請求項1記載の脂肪乳剤。

【請求項3】 一般式(1)で表されるアクレアシン類において、R1 - CO-が長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基、R2 が水素原子、R3 が水素原子、R4が水素原子または水酸基であるアクレアシン誘導体である請求項1記載の脂肪乳剤。

【請求項4】 請求項3において、R1 - CO-がミリ

スチン酸残基(C14)、R4 が水酸基で示されるアクレアシンAαである請求項1記載の脂肪乳剤。

【請求項5】 請求項3において、R1 - CO-がパルミチン酸残基(C16)、R4 が水酸基で示されるアクレアシンAγである請求項1記載の脂肪乳剤。

【請求項6】 請求項3において、R1 - CO-がミリスチン酸残基(C14)、R4 が水素原子で示されるアクレアシンDαである請求項1記載の脂肪乳剤。

【請求項7】 請求項3において、R1 - CO-がパルミチン酸残基(C16)、R4 が水素原子で示されるアクレアシンDγである請求項1記載の脂肪乳剤。

【請求項8】 リン脂質が、精製レシチンである請求項1記載の脂肪乳剤。

【請求項9】 水性媒体が、水または多価アルコール含有水溶液である請求項1記載の脂肪乳剤。

【請求項10】 液体状トリグリセリドが、大豆油または中鎖脂肪酸トリグリセリドである請求項1記載の脂肪乳剤。

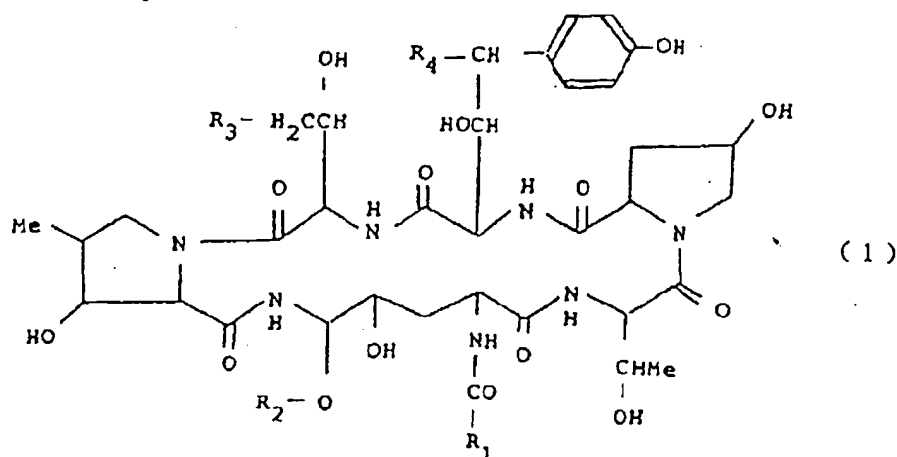
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、一般式(1)

【0002】

【化2】



【0003】(式中、R1-CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、R2は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R3は水素原子または-CONH2基を示し、R4は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類からなる群より選ばれた少なくとも一種を有効成分、リン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体を含有することを特徴とするアクレアシン類含有脂肪乳剤に関し、例えばニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療に有効なアクレアシン類のリポソーム製剤およびその製造法を提供するものである。

【0004】

【従来の技術】ニューモシスチス・カリニ (Pneumocystis carinii) は分類学上の位置に議論のあるものの、原虫の一種であるとされており、現在までに1属1種が知られている。このものが肺炎の病原体となり得ることが知られており、先天性免疫不全または栄養不良による低

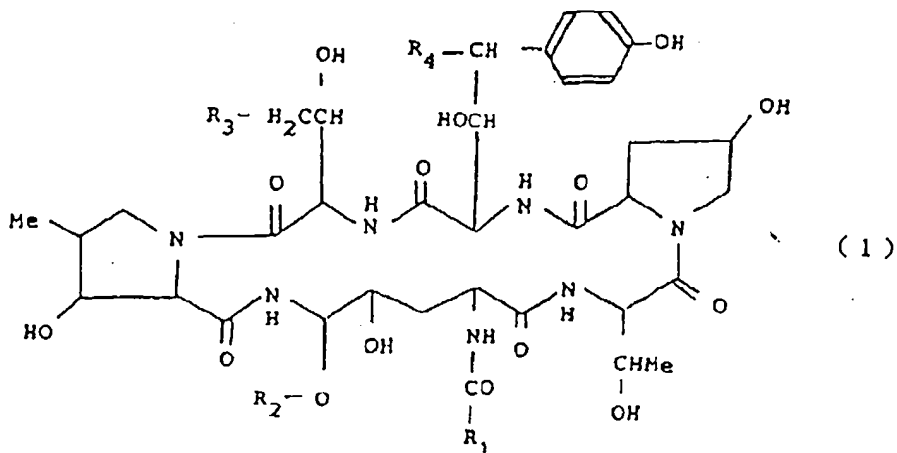
免疫力乳幼児、急性リンパ球性または骨髄性白血病等の小児疾患、高年齢層の自己免疫疾患、肺癌を種とする悪性腫瘍の場合、また特に抗腫瘍剤、ステロイド、免疫抑制剤を多量に使用した場合、またはAIDS、トキソプラズマ、サイトメガロウィルス、放線菌、真菌類等の感染症と合併すると、ニューモシスチス・カリニ肺炎を発生し、呼吸不全によって死亡することが多い。

【0005】現在、ニューモシスチス・カリニ肺炎に対する有効性が報告されている薬剤としては、抗菌剤であるスルファメトキサゾールとトリメトプリムとの配合剤 (ST合剤) 及び抗原虫薬であるペンタミジンが報告されているが、サルファ剤はAIDS患者に対して毒性が強く、またペンタミジンはそれ自体毒性が強いので、それらの使用が制約され、それに伴い治療効果も制限されている。

【0006】このような状況の下で、副作用が少なく、より有効な治療効果のある薬剤として、抗生物質アクレアシンA α 、A γ 、D α 、D γ 等の下記一般式(1)

【0007】

【化3】



【0008】(式中、R1-CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、R2は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R3は水素原子または-CONH2基を示し、R4は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類を有効成分として含有する薬剤が提案され、製剤上から高濃度のアクレアシン類の投与形態が要望された。

【0009】しかしながら、上記アクレアシン類は水や液体状トリグリセリドに極めて難溶であり、またクロロホルムやエーテルにも溶解しない。また親水性有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール類には溶解するが、これらは注射用製剤とするには不適当な溶媒であった。またコール酸類や合成界面活性剤などを可溶化剤として使用する場合、高濃度に投与維持し得る製剤を得難く、さらに安全性の面で問題があった。

【0010】一方、難溶性薬物を脂肪乳剤として製剤化することが知られているが、従前の脂肪乳剤では高濃度*

に投与維持し得るものではなく、またこのような難溶性薬物はリン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体の構成によってこの難溶性薬物を液体状トリグリセリドに溶解せしめて均一に分散せしめる方法であり、難溶性薬物が液体状トリグリセリドに溶解することが必要であった。しかしながら、上記した通りアクレアシン類は液体状トリグリセリドにはほとんど溶解性を示さない性質のものであった。

【0011】

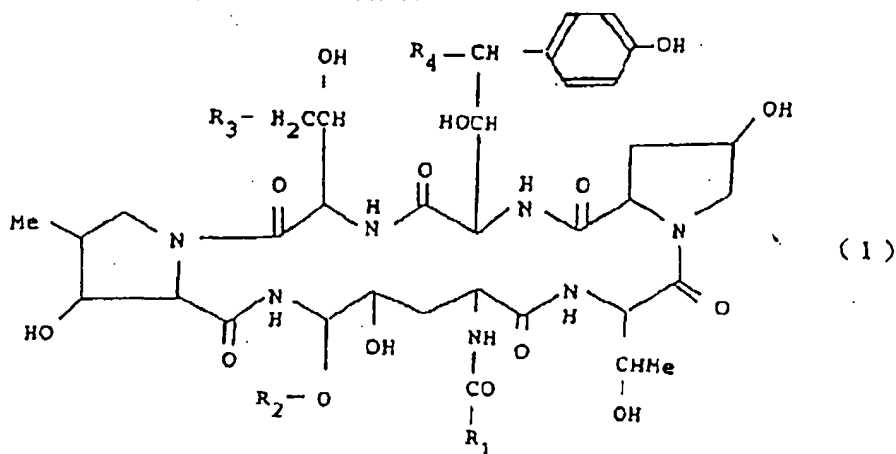
【発明が解決しようとする課題】本発明は上記した問題に対処してなされたもので、前記一般式(1)で表されるアクレアシン類を有効成分として含有するニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療剤において、安全性が高く且つ用法が簡便であり、しかも上記アクレアシン類を高含有量に投与することができる安定な脂肪乳剤を提供することを目的とするものである。

【0012】

【課題を解決するための手段及び作用】すなわち本発明は、一般式(1)

【0013】

【化4】



【0014】(式中、R1-CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、R2は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R3は水素原子または-CONH2基を示し、R4は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類からなる群より選ばれた少なくとも一種を有効成分、リン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体を含有することを特徴とするアクレアシン類含有脂肪乳剤である。

【0015】本発明において、水や液体状トリグリセリ

ドに極めて溶けにくい上記有効成分を脂肪乳剤となし得たことによって、有効成分たるアクレアシン類を脂肪乳剤にて0.001mg/ml程度以上、特に高濃度である50mg/ml程度までに含有せしめ得るもので、特に水性媒体を用いることから製剤上安全性の良好な脂肪乳剤であり、かつ高濃度に有効成分を含有せしめることを完成したもので、さらに上記有効成分を生体内に有効に投与することが可能となった。

【0016】本発明において、脂肪乳剤とは、液体状トリグリセリドをリン脂質で乳化させたO/Wエマルジョンの微粒子であって、好適には、例えば油滴の平均粒子径50~300nmのエマルジョンをいう。本発明におけるリン脂質としては、天然由来のリン脂質及び合成リ

ン脂質のいずれであってもよく、例えば、精製卵黄レシチン、精製大豆レシチンが好適なものとして挙げられる。また液体状トリグリセリドとしては、製剤上許可能なものであれば特に限定されるものではなく、例えば大豆油、ゴマ油や合成の中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられ、特に製剤の安定性の点から精製大豆油や中鎖脂肪酸トリグリセリドが好適である。また、その他に、乳化補助剤としてパルミチン酸、ステアリン酸やオレイン酸などの各種脂肪酸や安定化の目的でコレステロールやジブチルヒドロキシトルエン、 α -トコフェロールやそのエステルなど酸化防止剤などを適宜添加してもよい。

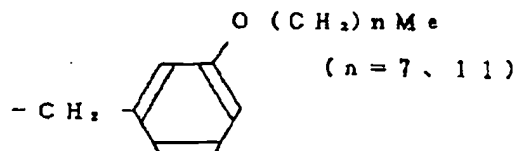
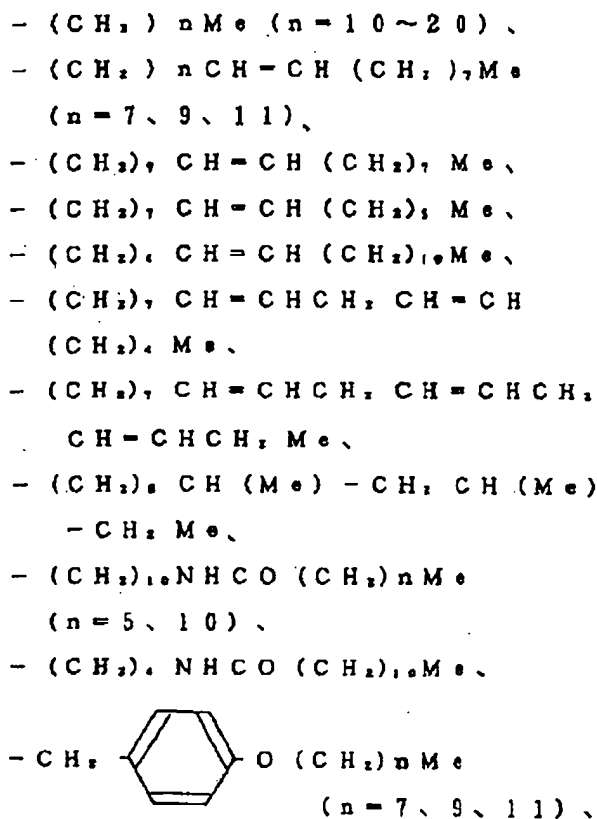
*【0017】また、本発明の有効成分は上記一般式(1)に示す物質であり、これらは抗生物質アクレアシン類として公知の化合物である(特公昭59-20350~3号公報、Tetrahedron Letters, 4147~4150 (1976)、Helv. Chim. Acta., 62 (4) 1252~267 (1979)、特開平3-240727号公報、特開平4-99721号公報)。

【0018】上記の有効成分を示す一般式において、基R1の例としては、例えば、

10 【0019】

【化5】

*



【0020】

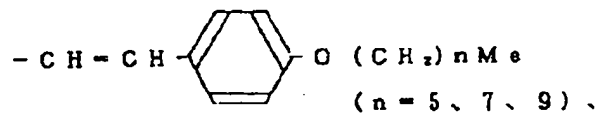
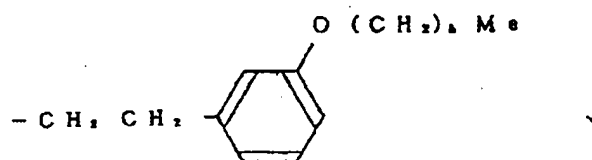
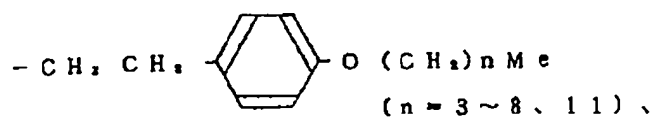
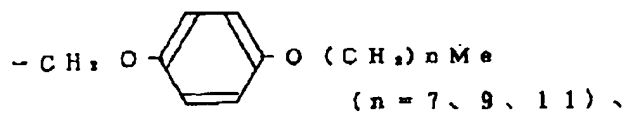
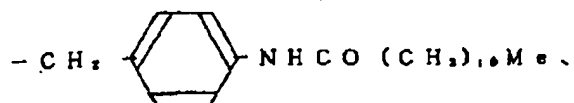
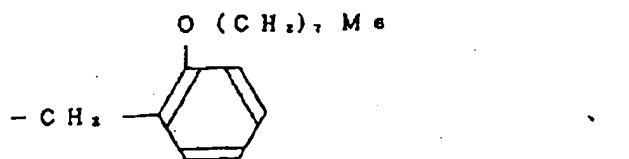
【化6】

(6)

特開平6-172205

9

10



[0021]

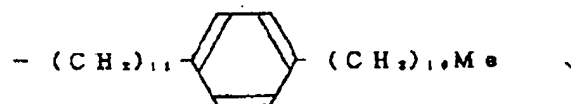
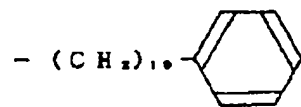
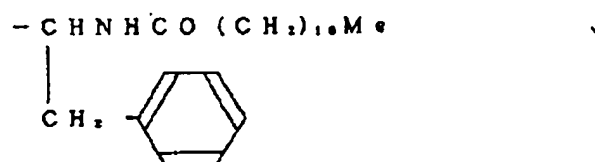
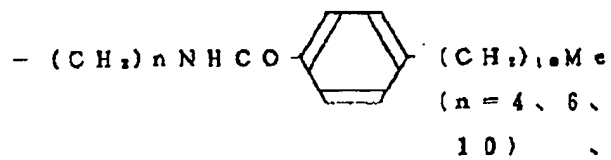
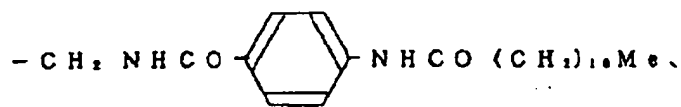
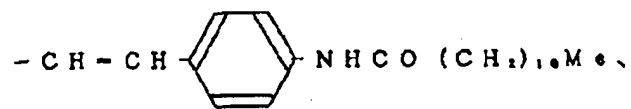
30 [化7]

(7)

特開平6-172205

11

12



[0022]

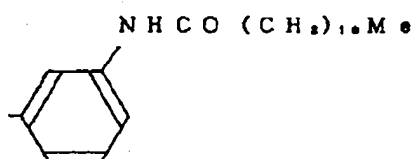
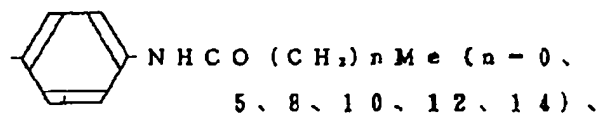
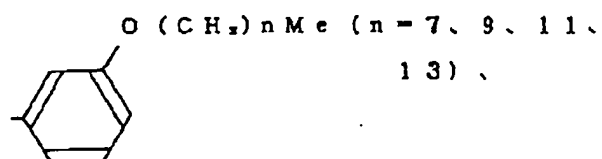
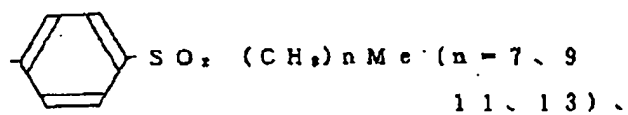
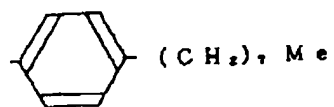
[化8]

(8)

特開平6-172205

13

14



[0023]

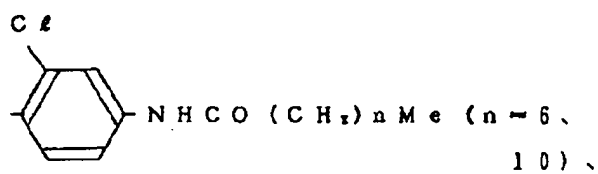
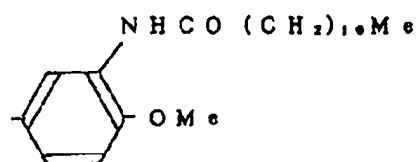
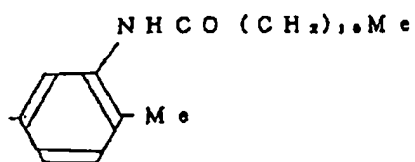
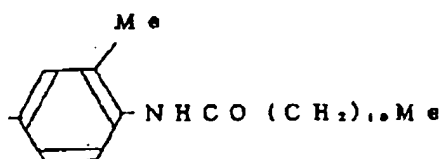
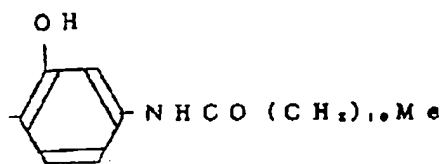
[化9]

(9)

特開平6-172205

15

16

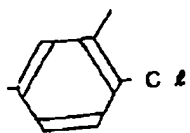
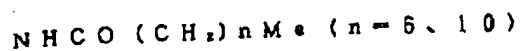


[0024]

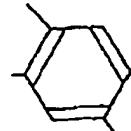
[化10]

17

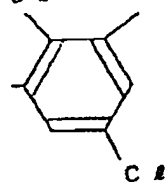
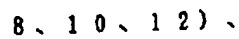
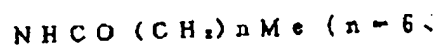
18



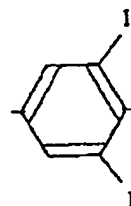
Cl



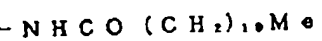
Cl



Cl



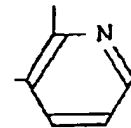
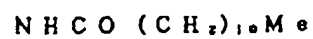
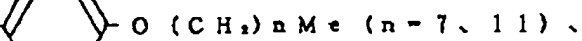
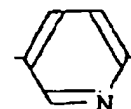
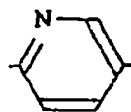
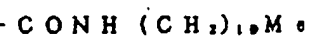
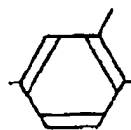
I



[0025]

30 [化11]

Me



【0026】等が挙げられる。また、基R2の例としては、例えば水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル等の直鎖または分鎖状の炭素数1~6個の低級アルキル基、ベンジル基、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-アミノプロピル、2-アミノブチル等のアミノ-低級アルキル基、アミノ基がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル等のモノ低級アルキルまたはジ低級アルキル基で置換された2-アミノエチル、3-アミノプロピル等のアミノ-低級アルキル基等が挙げられる。

【0027】基R3としては、水素原子または-CONH₂が挙げられ、基R4としては水素原子または水酸基が挙げられる。上記一般式(1)で表されるアクレアシン類において、R1-CO-が長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基、例えば炭素数14~18(C14~C18)が挙げられ、R2が水素原子、R3が水素原子、R4が水素原子または水酸基であるアクレアシン誘導体が好ましく、さらにアクレアシン誘導体において、R1-CO-がミリスチン酸残基(C14)、R4が水酸基で示されるアクレアシンA α 、R1-CO-がパルミチン酸残基(C16)、R4が水酸基で示されるアクレアシンA γ 、R1-CO-がミリスチン酸残基、R4が水素原子で示されるアクレアシンD α 、R1-CO-がパルミチン酸残基、R4が水素原子で示されるアクレアシンD γ が好例として挙げられ、さらにR1-CO-がステアリン酸残基(C18)、R4が水素原子で示されるエキノキャンディンC、R1-CO-がリノール酸残基(C18、2重結合2個)、R4が水酸基で示されるエキノキャンディンB等が挙げられる。

【0028】また本発明の脂肪乳剤水性媒体としては、例えば水、好適には注射用蒸留水やグリセリン、グルコース、サッカロース、マルトースなどの等張化剤としての多価アルコールを0.01~0.3M程度含有した水性媒体が挙げられ、液体状トリグリセリド1重量部に対して2~100重量部、好ましくは8~20重量部である。

【0029】次いで、本発明の脂肪乳剤を調製する方法としては、例えばまず上記有効成分とリン脂質と液体状トリグリセリドとを十分に練合するもので、簡便には乳鉢内にて十分に混合せしめて練合すればよく、またリボン型ブレンダーの如き混合機を用いて練合すればよい。ついで、水性媒体としては、液体状トリグリセリド1重量部に対して2~100重量部、好ましくは8~20重量部を用い、この練合物と水性媒体と混合するもので、例えば小スケールの場合には乳鉢内にて十分に分散処理すればよく、また適宜なスケールにおいてはホモナイザーやニーダーなどを用いて分散せしめればよい。次い

でこの分散混合液は、さらに高速攪拌、例えば高速ホモナイザーにて10000~30000rpmで4~10分間程度攪拌すればよい。その後、この攪拌混合液を乳化せしめるもので、例えば10~50KHzで60~10秒間程度超音波ホモナイザーにて乳化せしめる超音波処理法またはマイクロフレイダイザーにて300~1600Kg/cm²の圧力で15~50回程程度乳化せしめてなる高圧乳化法による乳化を行えばよく、このようにして目的とするアクレアシン類含有脂肪乳剤を大量に製造し得る。

【0030】このようにして得られた本発明の脂肪乳剤は、有効成分が該乳剤にて0.001~50mg/mlであり、液体状トリグリセリドの1重量部に対してリン脂質が0.01~1重量部で、水性媒体が2~100重量部である組成を有するものである。また得られた脂肪乳剤は、極めて均一なりボソームの粒子を形成したものであって、例えば0.22 μ mの除菌フィルターで処理することにより、簡便に無菌化された注射用無菌製剤を得ることができ、またこれは適宜な製剤として使用できるものである。さらに脂肪乳剤の平均粒子径は、レーザー散乱光による測定で、好ましくは50nm~300nmであり、かつアクレアシン類を50mg/mlの高濃度に含有した製剤を得られ、有効な薬剤を提供し得たものである。本発明の脂肪乳剤は静脈内、筋肉内、皮下、皮内等への注射でもよく、経口投与でもよく、口腔、鼻、肺、直腸、膣等の粘膜に適用してもよく、経皮投与でもよい。また、本発明の脂肪乳剤の好ましいpH範囲は3~10であり、より好ましくは5~8であり、さらに製剤化に当り、適宜バラベン類、フェノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の防腐剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の塩類、グルコース、シュクロース等の糖類、プロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール類等の等張化剤を用いてもよい。

【0031】

【実施例】次いで、本発明の実施例を挙げて具体的に述べるが、本発明は何らこれらによって限定されるものではない。

【0032】

【実施例1】精製卵黄レシチン(旭化成工業製:Lot. 88100261)5gとアクレアシンA γ 5gと日本薬局方規定の大豆油10gを乳鉢内で3分間充分練合し、グリセリン2gを精製水90mlに溶解した水溶液を加えて分散せしめた。次いで、この分散液を高速ホモナイザー(バイオミキサーBM-1、日本精機製作所製)にて約20000rpmで約6分間粗乳化し、超高压ホモナイザー(マイクロフレイダイザーM-110T、Microfluidics Corporation社製)にて圧力約840kg/cm²で約20回乳化して脂肪乳剤を得た。次いで0.22 μ mのメンブランフィルターにより無菌ろ過し、注射用製剤を得た。

【0033】調製後のリポソーム製剤中のアクレアシンA γ 含量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて測定した。また、リポソーム製剤の平均粒子径は、レーザー散乱光により測定した。調製したリポソーム懸濁剤は、アクレアシンA γ 含量45.0mg/ml、平均粒子径159.8 \pm 81nmを有しており、アクレアシンA γ を均一に溶解した製剤を得た。

【0034】

【実施例2】

安定性試験

精製卵黄レシチン2.5gとアクレアシンA γ 0.5g*

温度・時間		残存率（%）	粒子径（nm）
調製時		100.0	147.8 \pm 61
4℃	2週間	96.7	146.9 \pm 73
	4週間	95.2	147.5 \pm 53
25℃	2週間	95.7	147.5 \pm 74
	4週間	90.1	148.3 \pm 48

【0037】この表1に示す通り、4週間後のアクレアシンA γ 残存率は、4℃において95%以上であり、25℃において90%以上であった。また、平均粒子径は、4℃、25℃ともに4週間後まで145nm程度の平均粒子径を維持した安定なものであった。したがって、4℃保存において、かなり長期安定なリポソーム製剤を得た。

【0038】

【実施例3】精製卵黄レシチン2.5gとアクレアシンA γ 0.5gと大豆油5gを乳鉢内で3分間充分に練合し、グルコース2.5gを精製水45mlに溶解した水溶液を加えて分散せしめた。以後の操作は実施例1と同様に行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。得られた脂肪乳剤の平均粒子径は151.8 \pm 75nmであった。

【0039】

【実施例4】精製卵黄レシチン0.5gとアクレアシンA γ 0.1gと中鎖脂肪酸トリグリセリド（トリエステールF810；日本サーファクタント社製）1gを用いて、乳鉢内で3分間充分練合し、グリセリン0.2gを無菌蒸留水10mlに溶解した水溶液を加えて分散した。次いで、この分散液を高速ホモジナイザー（バイオミキサーBM-1、日本精機製作所製）にて約2000rpmで約6分間高速撹拌し、その後、氷を入れたステンレス製容器中で超音波ホモジナイザー（日本精機製

*と大豆油5gを乳鉢内で3分間充分に練合し、グリセリン1gを精製水45mlに溶解した水溶液を加えて分散せしめた。以後の操作は実施例1と同様に行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。調製後、4℃と25℃にて4週間保存し、経時的に2週間後及び4週間後のアクレアシンA γ の残存率（調製時のアクレアシンA γ 含量を100.0%とした。）と平均粒子径を測定した。

【0035】その結果を表1に示した。

【0036】

10 【表1】

作所製、モデルU-300）にて、約20kHzで20秒入れ、10秒休みのサイクルで30回処理して乳化したリポソーム懸濁液を得、0.22 μ mのメンブランフィルターにより無菌ろ過し、平均粒子径142.6 \pm 82nmの脂肪乳剤を得た。

【0040】

30 【実施例5】精製卵黄レシチン1gとアクレアシンA α 0.2gを用いて、実施例1と同様に操作を行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。

【0041】

【実施例6】精製卵黄レシチン1gとアクレアシンD α 0.2gを用いて、実施例1と同様に操作を行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。

【0042】

40 【実施例7】精製卵黄レシチン1gとアクレアシンD γ 0.2gを用いて、実施例1と同様に操作を行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。

【0043】

【発明の効果】以上説明したように、本発明により水や液体状トリグリセリドに難溶性のアクレアシン類を高含量とした有効成分として、安定な脂肪乳剤の製剤化が可能となり、その結果、ニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療に有効な薬剤を提供することが可能となった。